



**Escola Nacional
de Saúde Pública**

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**PERFIL DOS DOENTES COM TUBERCULOSE
MULTIRRESISTENTE REGISTADOS NO HOSPITAL SANATÓRIO
DE LUANDA ENTRE JANEIRO DE 2015 E JUNHO DE 2016**

XIX Curso de Mestrado em Saúde Pública

Makengo Luzolo

JUNHO 2019



**Escola Nacional
de Saúde Pública**

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**PERFIL DOS DOENTES COM TUBERCULOSE
MULTIRRESISTENTE REGISTADOS NO HOSPITAL SANATÓRIO
DE LUANDA ENTRE JANEIRO DE 2015 E JUNHO DE 2016**

Makengo Luzolo

Orientadora: Professora Carla Nunes

Tese apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública, realizado sob a orientação científica da Professora Carla Nunes da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que contribuíram para a realização desta dissertação:

A minha orientadora, Professora Doutora Carla Nunes, sem a qual este passo não teria sido possível. Agradeço ter tido a oportunidade de usufruir das suas excelentes competências no ensino e investigação.

A minha família, pelo grande apoio ao longo desta caminhada.

Aos meus amigos, sem diferenciação de amizade, pelo contributo que me disponibilizaram.

Um reconhecimento a direção do Hospital Sanatório de Luanda, a chefia das consultas externas, em particular Dr. Kuya Ndombasi e O Sr. Pinto, por ter facilitado o acesso aos dados de pacientes com TB-MR, que permitiu desenvolver esta tese de mestrado.

A todos eles deixo aqui o meu sincero obrigado.

Makengo Luzolo - 2019

INDICE

1. INTRODUÇÃO	xiii
2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO	xviii
2.1 Definição de Tuberculose Multirresistente	xviii
2.2 Incidência	xviii
2.3 Fatores de riscos de infecção por TB-MR.....	xxi
2.4 Diagnóstico da TB-MR.....	xxii
2.5 Resultados de Tratamento.....	xxii
2.6 Estudos sobre o perfil de doentes com tuberculose multirresistente	xxii
3. FINALIDADE E OBJETIVOS	xxvi
3.1 Finalidade	xxvi
3.2 Objetivo	xxvi
4. MATERIAL E MÉTODOS	xxvii
4.1 Tipo de estudo.....	xxvii
4.2 A população em estudo	xxvii
4.3 Fonte de informação.....	xxvii
4.4 Variáveis.....	xxvii
4.5 Análise estatística.....	xxx
4.6 Aspetos éticos	xxx
5. RESULTADOS	xxxii
5.1 Caracterização de pacientes.	xxxii
5.1.1 Grupo sócio-demográfico.....	xxxii
5.1.1.1 Idade	xxxii
5.1.1.2 Sexo	xxxii
5.1.1.3 Residência.....	xxxii
5.1.2 Grupo clínico	xxxiii
5.1.2.1 Tempo de doença.....	xxxiii
5.1.2.2 Esquema prévio.....	xxxiii
5.1.2.3 Fracasso no retratamento.....	xxxiv
5.1.2.4 Classificação	xxxiv
5.1.2.5 Baciloscopia	xxxiv
5.1.2.6 Teste de VIH/SIDA	xxxiv
5.1.2.7 História de TB-MR na família.....	xxxv
5.1.3 Grupo comportamental	xxxv
5.1.3.1 Abuso de álcool.....	xxxv
5.1.3.2 Fumador	xxxv

5.1.3.3	Abuso de drogas	xxxv
5.2	Fatores de riscos associados ao resultado terapêutico.....	xxxvi
6.	DISCUSSÃO	xl
7.	CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES FUTURAS	xliv
	REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	xlvi

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Conceitos envolvidos no desenvolvimento de TB resistente	xiv
Figura 2 - Estimativa de novos casos de tuberculose no mundo.....	xix
Figura 3 - Números de casos de TB resistente ao nível mundial	xx

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Apresentação de todas as variáveis em estudo	xxviii
Tabela 2 - Frequência por sexo	xxxii
Tabela 3 - Frequência por residência.....	xxxii
Tabela 4 - Frequência por tempo de doença prévio	xxxiii
Tabela 5 - Frequência por esquema prévio.....	xxxiii
Tabela 6 - Frequência por fracassos no retratamento prévio	xxxiv
Tabela 7 - Frequência por classificação da resistência	xxxiv
Tabela 8 - Frequência por resultados de baciloscopia	xxxiv
Tabela 9 - Frequência por diagnóstico de VIH	xxxiv
Tabela 10 - Frequência por História de TB-MR na família.....	xxxv
Tabela 11 - Frequência por abuso de álcool	xxxv
Tabela 12 - Frequência por fumador	xxxv
Tabela 13 - Frequência por abuso de drogas	xxxv
Tabela 14- Frequências cruzadas com indicador terapêutico	xxxvi

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

B.K: Bacilo de Koch

Cat.1: Categoria 1

Cat.2: Categoria 2

Col: Colaboradores

CM: Centro Médico;

CD4: Células imunitárias com recetor CD4

HMKK: Hospital Municipal de Kilamba Kiayi

Hosp. Mil. E Clin. Exército: Hospital Militar e Clínica do Exército

TARV: Tratamento Antirretroviral

HSL: Hospital Sanatório de Luanda

HS: Hospital Sanatório

MINSa: Ministério da Saúde de Angola

MTBDR: Mycobacterium Tuberculosis Drogas Resistentes

MSF: Médicos sem Fronteiras

OMS: Organização Mundial de Saúde

RR-TB: Tuberculose Resistente a Rifampicina

TB: Tuberculose

TB-MR: Tuberculose Multirresistente

TB-XDR: Tuberculose Extremamente Resistente

TSA: teste de sensibilidade aos antibióticos

TOD: toma diretamente observado

T0: Resultado de cultura antes do início de tratamento

T3: Resultado de cultura no 3º mês do tratamento

T6: Resultado de cultura no 6º mês do tratamento

T12: Resultado de cultura no 12º mês do tratamento

T24: Resultado de cultura no 24º mês do tratamento

TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética

TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica

VIH: Vírus de Imunodeficiência Adquirida

VS: Velocidade de Sedimentação

RESUMO

Introdução: A tuberculose multirresistente é uma doença infecciosa causada por estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* que são resistentes à pelo menos à Isoniazida e à Rifampicina. Continua a ser um grande problema de saúde pública em muitos países e está ameaçando desestabilizar o controlo global da TB. As técnicas moleculares fornecem o diagnóstico de TB-MR em poucas horas e são usadas com sucesso mesmo em situações em que os recursos são escassos, como no caso do hospital sanatório de Luanda. Este estudo tem como finalidade consciencializar os profissionais de saúde sobre o perfil e as características de pacientes com TB-MR, para que possam melhor entender a sua magnitude, e estar alerta com maior sensibilidade para diagnosticar precocemente os pacientes afetados para evitar a progressão da doença e a sua disseminação na comunidade. O objetivo geral deste estudo é de caracterizar os doentes de TB-MR diagnosticados entre janeiro 2015 e junho 2016 no Hospital Sanatório de Luanda, considerando características sociodemográficas, clínicas e comportamentais. Adicionalmente, é também objetivo deste estudo caracterizar os fatores de riscos associados ao resultado terapêutico, focando no abandono terapêutico.

Material e Métodos: foi realizado um estudo quantitativo, observacional e transversal, em que a unidade de observação foi o Hospital Sanatório de Luanda, localizado em Angola. O estudo incluiu 121 pacientes com tuberculose pulmonar multirresistente com resultado terapêutico curado ou abandono, registados para tratamento no Hospital Sanatório de Luanda no período de 01 de janeiro de 2015 a 30 de junho de 2016. Para a realização deste estudo foram usadas variáveis qualitativas (nominais e ordinais) e numéricas. No princípio foram considerados 49 variáveis e ao longo de estudo não foram consideradas 14 variáveis por terem mais de 50% de valores omissos. Os dados obtidos foram registados numa matriz de dados desenvolvidos para o efeito e analisados, utilizando a estatística descritiva e aplicação do teste de independência do Qui-quadrado.

Resultados: considerando as características de pacientes, a idade média é de 33 anos, a mediana é de 30 anos, a moda é de 30, e desvio padrão é de 13,36, com uma idade mínima de 2 anos e máxima de 83 anos. O sexo masculino foi o mais frequente (66,94%) em relação ao sexo feminino (33,06%). O município de Luanda é o que apresenta uma maior proporção de pacientes (28,09%). 97,52% de pacientes TB-MR detetados são classificados como casos de resistência secundária, 79,09% de pacientes com TB-MR apresentaram uma baciloscopia positiva; 89,09% de pacientes

com TB-MR são seronegativos ao VIH; 97,01% de pacientes com TB-MR não têm história de TB-MR na família; 58,75% de pacientes com TB-MR abusavam com álcool; 80,88% de pacientes com TB-MR não são fumadores; 2,99% faziam uso abusivo de drogas. Considerando a caracterização de pacientes relacionada com fatores de riscos associados ao resultado terapêutico, em geral houve 121 casos, sendo 48 (39,7%) pacientes curados e 73 (60,3%) pacientes abandonaram o tratamento.

O estudo revelou uma proporção elevada de abandono em relação aos curados, há ausência da relação entre a distância de residência e o local de tratamento, 10,91% de casos de TB-MR são seropositivos por VIH. O atraso no diagnóstico, o tempo de doença prévia, a duração de tratamento da segunda linha (24 meses) e o abuso de álcool foram notados como fatores associados ao abandono do tratamento.

Conclusões: Respondendo ao primeiro objetivo relacionado com a caracterização dos doentes de TB-MR, o estudo revelou que: o sexo mais afetado é o sexo masculino, a idade média é de 33 anos, os municípios de Luanda e de Viana apresentam uma maior proporção de pacientes, a frequência de pacientes com a duração de doença há mais de um ano é maior em relação aos que têm a doença há menos de um ano, pacientes classificados previamente no esquema terapêutico da categoria 2 foram maiores do que pacientes classificados em categoria 1, a frequência de pacientes com fracasso no tratamento antibacilar da primeira linha é maior em relação aos pacientes com fracasso no tratamento antibacilar da segunda linha, 97,50% de pacientes TB-MR são classificados como casos de resistência secundária, uma proporção maior de pacientes com TB-MR são seronegativos ao VIH, a comorbidade por Diabetes Mellitus neste estudo é de 2,73%, mais pacientes com TB-MR apresentaram uma baciloscopia negativa.

Respondendo ao segundo objetivo relacionado com os fatores de riscos associados ao resultado terapêutico, o estudo revelou que houve muitos pacientes de sexo masculino a abandonar o tratamento em relação aos pacientes de sexo feminino, a distância entre a residência do paciente e o HSL não influenciou o abandono de tratamento, a taxa de sucesso terapêutica foi de 39,70%, e a taxa de abandono foi de 60,30%, muitos casos de abandonos tinham a baciloscopia positiva, nota-se uma percentagem elevada (66%) de abandonos que fazem uso abusivo de álcool.

Este conhecimento pode promover uma maior consciência por parte dos profissionais de saúde para um diagnóstico mais rápido e um tratamento mais eficaz.

Palavras-chave: Tuberculose multirresistente; Perfil epidemiológico, Hospital sanatório de Luanda.

ABSTRACT

Introduction: Multidrug-resistant tuberculosis is an infectious disease caused by strains of *Mycobacterium tuberculosis* that are resistant to at least Isoniazid and Rifampicin. It remains a major public health problem in many countries and is threatening to destabilize global TB control. Molecular techniques provide the diagnosis of MR-TB in a few hours and are used successfully even in situations where resources are scarce, as in the case of the sanatorium hospital in Luanda. This study aims to raise the awareness of health professionals about the profile and characteristics of patients with MR-TB so that they can better understand its magnitude and be alert with greater sensitivity to diagnose patients affected early to prevent disease progression and its dissemination in the community. The general objective of this study is to characterize patients with MR-TB diagnosed between January 2015 and June 2016 at the Luanda Sanatorium Hospital, considering sociodemographic, clinical and behavioral characteristics. In addition, it is also the objective of this study to characterize the risk factors associated with the therapeutic result, focusing on therapeutic abandonment.

Material and Methods: A quantitative, observational and cross-sectional study was carried out, in which the observation unit was the Luanda Sanatorium Hospital, located in Angola. The study included 121 patients with multiresistant pulmonary tuberculosis with cured or abandoned treatment, registered for treatment at the Hospital Sanatorium of Luanda from January 1, 2015, to June 30, 2016. For the purpose of this study, qualitative (nominal) variables and ordinal) and numerical. In the beginning, 49 variables were considered and during the study, 14 variables were not considered because they had more than 50% of values missing. The obtained data were recorded in a matrix of data developed for the purpose and analyzed, using the descriptive statistics and application of the test of independence of the Chi-square.

Results: Considering the characteristics of patients, the mean age is 33 years, the median is 30 years, the fashion is 30, and the standard deviation is 13.36, with a minimum age of 2 years and a maximum of 83 years. The male sex was the most frequent (66.94%) in relation to the female sex (33.06%). The municipality of Luanda has the highest proportion of patients (28.09%). 97.52% of detected MR-TB patients are classified as secondary resistance cases, 79.09% of patients with MR-TB had a positive bacilloscopy; 89.09% of MR-TB patients are seronegative to HIV; 97.01% of MR-TB patients do not have a history of MDR-TB in the family; 58.75% of patients with

MR-TB abused with alcohol; 80.88% of patients with MR-TB are not smokers; 2.99% were drug abusers.

Considering the characterization of patients related to risk factors associated with the therapeutic result, in general, there were 121 cases, of which 48 (39.7%) patients were cured and 73 (60.3%) patients abandoned treatment.

The study revealed a high rate of dropout compared to the cured. There is no relationship between the distance of residence and the treatment site, 10.91% of MR-TB cases are HIV-positive. Delay in diagnosis, time of previous illness, duration of second-line treatment (24 months) and alcohol abuse were noted as factors associated with treatment withdrawal.

Conclusions: Responding to the first objective related to the characterization of MR-TB patients, the study revealed that: the sex most affected is males, the mean age is 33 years, the municipalities of Luanda and Viana have a higher proportion of patients, the frequency of patients with a disease duration of more than one year is higher than those with the disease for less than one year, patients classified previously in the category 2 treatment regimen were larger than patients classified in category 1, frequency of patients with failed first-line antibiotic treatment is greater than patients with failure in second-line anti-TB treatment, 97.50% of MR-TB patients are classified as secondary resistance, a higher proportion of patients with TB -MR are seronegative to HIV, the comorbidity for Diabetes Mellitus in this study is 2.73%, more patients with MR-TB had a negative bacilloscopy.

Responding to the second objective related to risk factors associated with therapeutic outcome, the study revealed that there were many male patients withdrawing from treatment in relation to female patients, the distance between the patient's residence and the HSL did not influence the treatment success rate was 39.70%, and the dropout rate was 60.30%, many cases of withdrawal had positive bacilloscopy, a high percentage (66%) of making abusive use of alcohol.

This knowledge can promote greater awareness on the part of health professionals for a faster diagnosis and a more effective treatment.

Keywords: Multidrug-resistant tuberculosis; Epidemiological profile, Hospital sanatorium of Luanda.

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose multirresistente (TB-MR) é uma doença infecciosa causada por estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* que são resistentes a pelo menos à isoniazida e à rifampicina. A TB-MR aos medicamentos surgiu como um desafio para o controlo global da tuberculose (TB) e continua a ser um grande problema de saúde pública em muitos países (1). Em alguns países, é ainda muito difícil tratar a TB-MR, pois as opções terapêuticas são limitadas e caras, os medicamentos recomendados nem sempre estão disponíveis e os pacientes experimentam muitos efeitos colaterais.

Em alguns casos pode aparecer uma tuberculose ainda mais resistente (TB extensivamente resistente), sendo uma forma de tuberculose multirresistente contra a qual ainda menos drogas são eficazes (drogas de 1ª linha e de 2ª linha), foi identificada em 117 países, segundo a OMS (2).

O surgimento de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes é apontado, conjuntamente com a pandemia da Sida, como uma das principais razões para a reemergência da TB na década de 1980, o que levou a OMS a decretar esta doença como uma emergência global em 1993 (3).

A disseminação da TB-MR está ameaçando desestabilizar o controlo global da TB. A prevalência de TB-MR está aumentando em tudo o mundo, tanto entre os casos de TB como entre os previamente tratados (4).

A má gestão do tratamento da TB e a transmissão de humanos para humanos explicam a disseminação da TB-MR. O uso indevido ou uso incorreto de antimicrobianos, o uso de esquemas de tratamento ineficazes (uso único de drogas, medicamentos de má qualidade ou mal conservados) e a descontinuação prematura do tratamento podem resultar em resistência às drogas que podem então transmitir, especialmente em lugares com um grande número de pessoas, como prisões ou hospitais (5).

A resistência pode ser primária ou secundária (adquirida), a OMS definiu resistência secundária quando é isolado *Mycobacterium tuberculosis* resistente em pacientes que já foram tratados por tuberculose, e à resistência primária quando são isolados bacilos resistentes em pacientes sem historial de tratamentos anteriores a TB (6).

A figura 1 ilustra os conceitos base envolvidos na TB-MR (7).

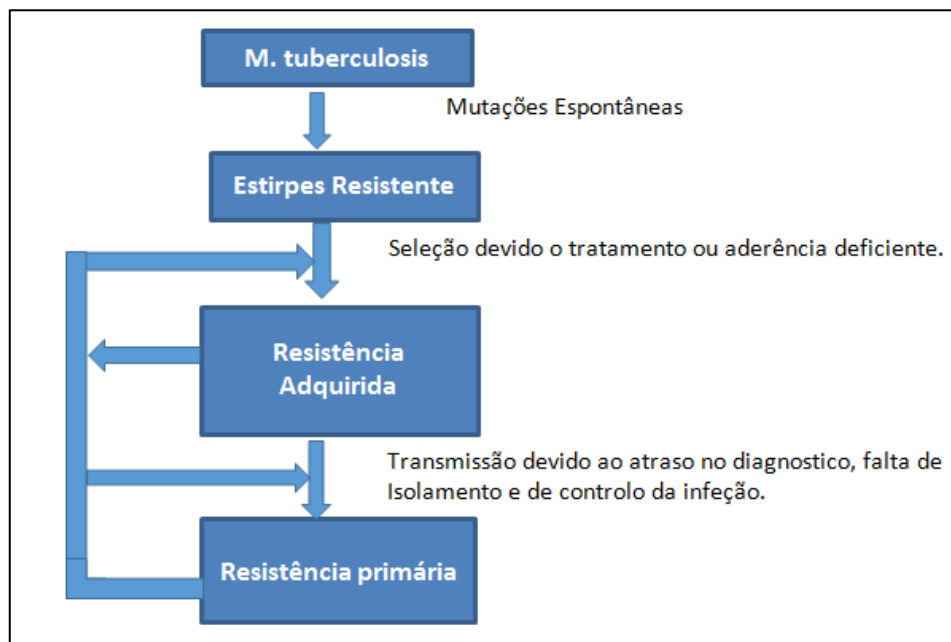


Figura 1 - Conceitos envolvidos no desenvolvimento de TB resistente

Fonte: adaptado de Zhang e Yew, 2009(7), p.1321.

A resistência a drogas pode ser detetada por testes laboratoriais específicos da suscetibilidade das bactérias a drogas ou padrões de resistência. Podem ser testes moleculares (*Genexpert*, por exemplo) ou testes em cultura. Ficou provado que os pacientes infetados com estirpes resistentes à Rifampicina terão uma taxa de falha terapêutica mais alta com a quimioterapia de (6 meses) curta duração. O teste de *Genexpert* é assumido como um método confiável para a deteção de TB-MR (2). Na maior parte das vezes, o resultado de *Genexpert* confirmado pela cultura e antibiograma identifica outras resistências para além de Rifampicina.

As técnicas moleculares fornecem o diagnóstico de TB-MR em poucas horas e são usadas com sucesso mesmo em situações em que os recursos são escassos, como no caso do Hospital Sanatório de Luanda.

As novas recomendações da OMS visam acelerar a deteção e melhorar o resultado do tratamento da MR-TB usando um novo teste de diagnóstico rápido e um regime de tratamento mais curto e mais barato, a menos de 1.000 dólares por paciente, esse novo tratamento pode ser concluído em 9 a 12 meses. Além de ser menos dispendiosa do que os regimes de tratamento atuais, também deve melhorar os resultados e, potencialmente diminuir as mortes por meio de melhor adesão e menor número de desistências.

Os prestadores de cuidados primários de saúde desempenham um papel crucial no

controlo nacional e global da tuberculose. O médico da atenção primária está na vanguarda dos esforços para o reconhecimento precoce de suspeitos de TB-MR. É importante consciencializa-los sobre o perfil e as características dos casos de TB-MR, para que possam suspeitar precocemente e evitar sua progressão e disseminação na comunidade por seu encaminhamento precoce, e melhor entender a magnitude e as co - morbidades associadas à TB-MR (3).

Os 30 países com elevada carga estimada de tuberculose para o período 2016-2020 são: Angola, Bangladesh, Brasil, Camboja, China, Congo, República Centro Africana, Coreia do Norte, República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Indonésia, Quênia, Lesoto, Libéria, Moçambique, Myanmar, Namíbia, Nigéria, Paquistão, Papua Nova Guiné, Filipinas, Rússia, Serra Leoa, África do Sul, Tailândia, República Unida da Tanzânia, Vietname, Zâmbia e Zimbábue (8).

Em Angola a situação epidemiológica da tuberculose é preocupante: a estatística revela que o número de casos nos últimos cinco anos varia entre os 50.000 e 60.000 casos por ano, com variações nas diferentes regiões do país devido aos múltiplos fatores que contribuem para a tuberculose ser uma doença de difícil controlo, nomeadamente: (i) limitada adesão ao tratamento, (ii) altas taxas de abandonos, (iii) difícil acesso aos grupos vulneráveis, (iv) aumento da coinfeção TB/VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana), (v) existência de estirpes resistentes aos fármacos anti-tuberculares, (vi) desigualdades sociais, pobreza e discriminação (9).

A existência de aumento dos retratamentos (envolvendo insucessos terapêuticos, recaídas, reaparecidos e outros já tratados) pode estar a camuflar a existência de casos de TB-MR no país. A rede de diagnóstico de TB-MR é insuficiente no país, contando apenas com 3 laboratórios funcionais localizados no Hospital Sanatório de Luanda (HSL), Hospital Nossa Senhora da Paz (Cubal/Benguela) e no Hospital Sanatório do Huambo, que recebem amostras de casos suspeitos de TB-MR provenientes das 18 províncias. Entre o ano 2013-2015 foram diagnosticados um total de 660 casos no país, sendo 387 casos no HSL, 239 casos no Hospital Nossa Senhora da Paz, e 34 casos do Hospital Sanatório do Huambo (9).

Este estudo pretende caracterizar os doentes de TB-MR diagnosticados entre janeiro 2015 e junho de 2016 no Hospital Sanatório de Luanda, localizado na província de Luanda em Angola.

Luanda é a menor província de Angola, com 18.826 km² de área, a sua população aproximada é 7,1 milhões habitantes. A província é semiárida de clima tropical quente e seco, com uma temperatura média anual entre os 25°C e os 26°C e com o máximo de

27°C, coincidindo com o período das chuvas (10).

Desde 2016, acrescentaram-se mais dois municípios na província de Luanda: Talatona e Kilamba Kiaxi. Os anteriores municípios de Ingombota, Rangel, Samba, e Sambizanga passaram a constituir o novo município de Luanda. Assim, a província de Luanda passou a contar com nove municípios (Cacuaco, Belas, Cazenga, Icolo e Bengo, Luanda, Quissama, Viana, Tala Tona e Kilamba Kiaxi). O censo de 2014 permitiu recensear 6.945.385 pessoas residentes na província e concluir que o município de Luanda é o mais habitado da província (com 2.194.747 residentes), seguida do município de Viana (com 1.605.291 habitantes), o município de Belas (com 1.075.109 habitantes), o município de Cacuaco (com 1.070.147 habitantes), o município de Cazenga (com 892.401 habitantes), o município de Icolo e Bengo (com 81.144 habitantes) e, por fim, o município de Quissama (26.546 habitantes) (10).

Embora o Hospital Sanatório de Luanda seja um hospital nacional de referência atende também casos de tuberculose que poderiam ser atendidos na rede primária de saúde. Neste hospital, durante o ano 2015, foram notificados 6239 casos de tuberculose (sendo 92 casos de TB-MR), e 6223 casos em 2016 (sendo 100 casos de TB-MR), razão pela qual se realizou este estudo no seio desta instituição para maximizar os nossos resultados.

Assim este estudo foi planeado para conhecer os fatores epidemiológicos associados à TB resistente aos medicamentos, para que medidas preventivas e de controlo imediatas e vigorosas possam ser planeadas.

A presente tese encontra-se organizada em seis capítulos:

(I) Enquadramento teórico, onde se realizou o enquadramento do tema, com uma breve abordagem à definição de TB-MR, à sua incidência ao nível mundial, de África e de Angola; assim como os fatores de riscos e os seus resultados de tratamento;

(II) A finalidade e os objetivos de estudo, onde se definiu o que pretendemos deste estudo, o objetivo geral e específicos;

(III) Método de estudo, capítulo onde se descreveu a metodologia usada para determinar o tipo de estudo, a população de estudo, a fonte de informação, as variáveis em estudo, a análise estatística realizada, finalizando com as considerações éticas inerentes ao desenvolvimento da presente investigação;

(IV) Resultados, em que foi realizada a apresentação dos principais resultados segundo os diferentes métodos estatísticos aplicados;

(V) Discussão, capítulo em que se discutiu, interpretou e analisou os resultados,

evidenciando as limitações de ordem metodológica e operacional, bem como a consistência com outros estudos e a contribuição deste estudo para o conhecimento;

(VI) Conclusões, que constitui um capítulo de síntese rápida das respostas aos objetivos traçados e inclui propostas fundamentadas para estudos futuros e melhorias em termos de ação das distintas entidades, baseadas nos factos e evidências anteriormente descritas.

2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

A tuberculose é uma doença infecciosa provocada por várias espécies agrupadas no complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Este complexo data de há 50.000 anos na África Oriental, tendo evoluído a partir de um ancestral comum e adquirido à sua patogenicidade há cerca de 20.000 anos, quando a espécie *bovis* infetou os primeiros primatas (11).

A Tuberculose Multirresistente (TB-MR) tem sido relatada desde os primeiros dias da introdução da quimioterapia antituberculosa (12).

Em 2014 estimava-se que 3,3% dos novos casos, e 20% dos casos de TB tratados anteriormente tinham TB-MR (13).

2.1 Definição de Tuberculose Multirresistente

A TB-MR é uma tuberculose resistente a pelo menos dois medicamentos antituberculosos usados em caso de tuberculose comum (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol, Pirazinamida). Quando essas resistências incluem ainda pelo menos um dos fármacos antituberculosos usados na segunda linha (quinolonas, aminoglicosídeos, etionamida, cicloserina, entre outros), então essa tuberculose designa-se de Tuberculose Extensivamente Resistente (TB-XDR) (14).

2.2 Incidência

Na figura 2 apresenta-se os dados demográficos de novos casos estimados de TB por 100.000 pessoas por ano. Estima-se 10,4 milhões (90% adultos, 65% de sexo masculino, 10% das pessoas que vivem com VIH) de pessoas que foram afetados com tuberculose no mundo em 2016. O total de incidentes estimados em 2016 foi de 570.000 casos, sendo 45% foi identificado na região sudeste da Ásia, 25% da região de África, 17% da região do Pacífico Ocidental, 7% da região do Mediterrâneo Oriental, 3% da região Europeia, e 3% da região América. Globalmente, a incidência neste ano foi de 17,5 novos casos por 100.000 habitantes. (15).

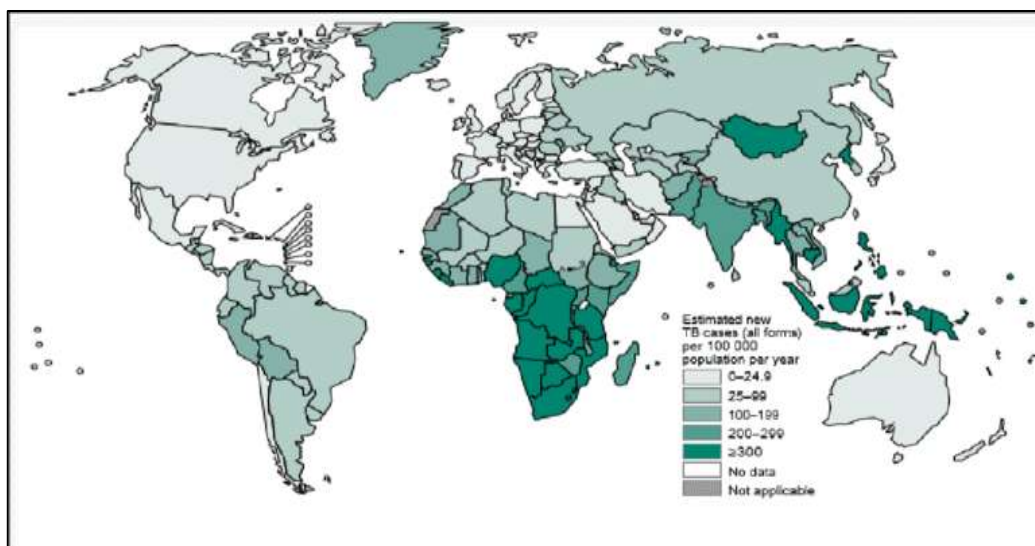


Figura 2 - Estimativa de novos casos de tuberculose no mundo

Fonte: WHO, 2017

- **Ao nível mundial**, em 2016, a OMS estimava 660.000 novos casos de TB-MR. Praticamente todos países do mundo reportaram casos de TB-MR, independentemente da sua condição económica. No entanto, o número de casos notificados é menor na Europa Ocidental, Central e América do Norte, seguidos por África e América do sul. A Europa de Leste apresenta o maior número de casos reportados de TB-MR. Não é ainda possível determinar qual a tendência global do número de casos de TB-MR pós os dados provenientes do sistema de vigilância global são ainda incompletos (2).

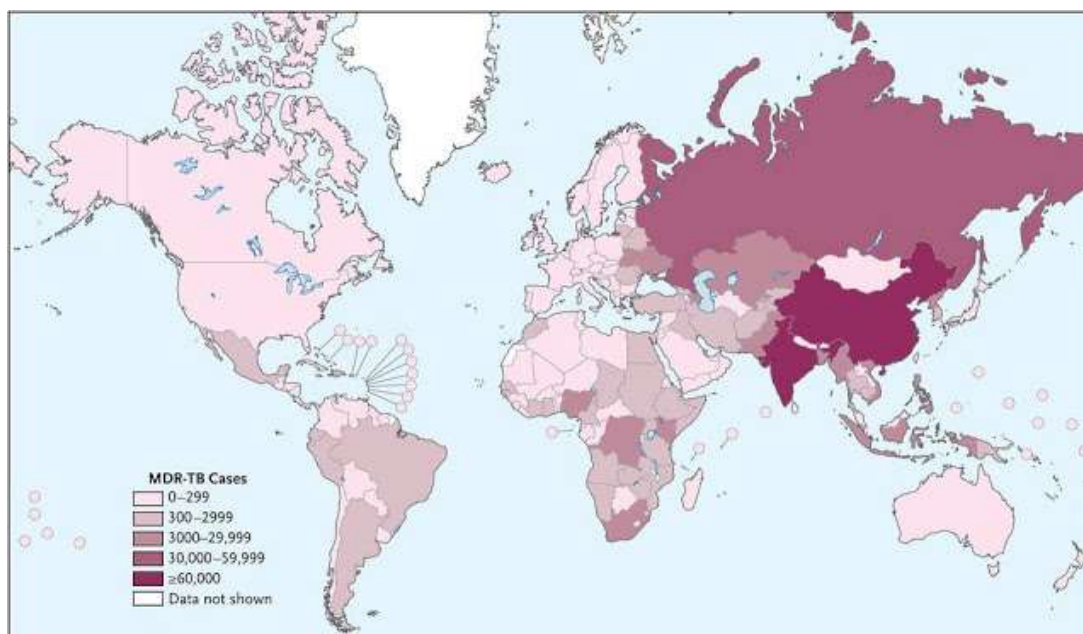


Figura 3 - Números de casos de TB resistente ao nível mundial

Fonte: WHO, 2017.

O relatório global da OMS sobre a tuberculose em 2016 identificava ainda ligações entre a infecção pelo VIH e a TB-MR (12).

O inquérito realizado na Letónia e em Donetsk na Ucrânia, revela que a taxa de TB-MR é duas vezes mais elevada entre doentes seropositivos do que nos restantes doentes que sofrem de tuberculose. Em 2015, estimava-se 480.000 casos de TB-MR e 100.000 casos de TB resistente à Rifampicina, 45% desses casos foram registados na Índia, na China e na Rússia. Com esta soma de 580.000 casos, cerca de 9,5 % eram a TB-XDR (16).

Em 2017, 558.000 casos de TB-MR foram estimados pelo OMS em todo o mundo. De acordo com o relatório anual da Organização Mundial da Saúde sobre TB em todo o mundo, a atual epidemia é mais grave do que se pensava anteriormente, com 161.000 casos novos detetados em 2017 (17).

- **Ao nível de África**, África é o continente com a taxa de incidência mais elevada de tuberculose no mundo inteiro (conforme apresentado na figura 2), puderam fornecer dados para o relatório global da OMS em 2016, pelo que a OMS faz notar que se desconhece a verdadeira dimensão do problema em algumas partes do mundo (12). Na África subsaariana, precisamente a África do Sul, onde os índices de TB suscetível a drogas são os mais altos do mundo. Sendo que alguns desses países ultrapassam os 1000 casos por 100 mil habitantes, tendo também estes países com os mais altas taxas de mortalidade (18).

A incidência de TB-MR é preocupante na população migrante de África vinda da África de leste (19).

- **Em Angola** estima-se 60.916 novos casos de tuberculose registados em 2016, dos quais 46% são VIH positivos, 93% casos de TB pulmonar, e 54% de TB confirmado laboratorialmente. 2600 casos de TB-MR estimados, sendo 167 foram confirmados laboratorialmente. 334 casos de TB-MR tinham iniciados o tratamento de segunda linha, não havia caso de TB-XDR submetido a terapia. A incidência de TB-VIH foi de 61 novos casos/100.000 habitantes, a incidência de TB-MR foi de 15 novos casos/100.000 habitantes (20)

Em 2017, Angola teve uma estimativa de 2000 pacientes afetados por TB-MR, sendo 2,5% de novos casos e 14% de casos que já estão em tratamento. Apresentou também 534 casos confirmados laboratorialmente MDR / RR-TB (tuberculose resistente á Rifampicina) sendo 0 de TB-XDR (21)

2.3 Fatores de riscos de infeção por TB-MR

O tratamento anterior incompleto ou irregular tem sido amplamente reconhecido como indutor da resistência de *M. tuberculosis* a múltiplos fármacos e estima-se que a prevalência de TB-MR seja até 10 vezes maior após o fracasso do tratamento (1).

Portanto, o tratamento prévio para a TB é o fator de risco mais importante, em particular no caso de monoterapia inapropriada, tratamento intermitente ou adição de fármacos individuais a regimes em falha, uma vez que facilita a seleção e transmissão de estirpes resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (5).

O fornecimento inadequado ou irregular de fármacos, a qualidade inadequada dos fármacos disponíveis e a baixa exposição aos fármacos contribuem igualmente para o desenvolvimento de resistência em *Mycobacterium tuberculosis*.

Estes fatores podem explicar o alto risco de TB-MR em doentes com TB nos países da antiga União Soviética, onde as graves ruturas de fornecimento de fármacos e uma interrupção nos serviços de saúde após o seu colapso há mais de duas décadas podem ter levado à má gestão da assistência ao doente, gerando altos níveis de TB-MR (14).

Outros fatores de risco são: contacto próximo com um doente de TB-MR, infeção por VIH, presença de cavidades pulmonares, tuberculose pulmonar extensa, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, falta de escolaridade, baixa renda familiar, encarceramento, falta de moradia, uso de abrigo público, história familiar de doença ativa e comorbidades (14).

2.4 Diagnóstico da TB-MR

O diagnóstico da TB-MR requer a realização de exames culturais e de Teste de Sensibilidade aos Antibióticos (TSA) ou, da execução de técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (como o exemplo de GenoType® MTBDRplus ou GeneXpert®) que identifiquem genes específicos reconhecidamente associados a mutações de estirpes resistentes (22)

2.5 Resultados de Tratamento

Em Angola, a taxa de sucesso terapêutico para a TB suscetível a drogas no ano 2016, em relação aos novos casos registados é de 27% (correspondendo a uma coorte de 53980), sendo de 28% em casos já tratados e registados anteriormente (correspondendo a uma coorte de 7069) (21).

Entre os anos 2013-2015, Angola tinha registado um total de 660 pacientes com TB-MR, dos quais 98 casos (14,84%) foram tratados com sucesso, 99 casos (15%) abandonaram o tratamento, 4 casos (0,60%) de fracassos e 56 (8,4%) óbitos (9).

A melhor forma de prevenir a TB-MR é o correto cumprimento do tratamento da tuberculose comum. A medida fundamental para alcançar este objetivo é a implementação efetiva da toma observada diretamente (TOD). Além de assegurar o cumprimento do tratamento de TB-MR, a presença assídua dos técnicos de saúde pode melhorar o acompanhamento da evolução da doença assim como detetar e resolver mais rapidamente ocorrências adversas que possam surgir (6). O tempo de tratamento de TB-MR é mais prolongado (12 meses a 24 meses) em relação ao tratamento de TB comum (6 meses a 9 meses). Utilizam-se mais fármacos em associação durante o tratamento de TB-MR, isto justifica o aparecimento de reações indesejáveis aos medicamentos. Na ausência do tratamento, o doente fica crónico e com sequelas pulmonares muitas vezes incapacitantes (23). A TB-MR está associada a altas mortalidades, o seu tratamento é difícil e caro em relação a tuberculose comum (17).

2.6 Estudos sobre o perfil de doentes com tuberculose multirresistente

Segundo a OMS, a tuberculose multirresistente (TB-MR) representa uma grande ameaça ao controlo da tuberculose no mundo, e continua a ser um grande problema de saúde pública em muitos países. Vários estudos foram feitos sobre o perfil de doentes com TB-MR no mundo e diferentes resultados foram obtidos.

Neste capítulo serão referenciados alguns estudos feitos nos últimos dez anos.

Sobre as características dos participantes no estudo, um trabalho de investigação realizado na Índia por Pallavi Sinha e colaboradores revela que num total de 721 participantes compreendendo 429 pacientes de sexo masculino e 292 pacientes de sexo feminino, a maioria (46%) estava na faixa etária de 21 a 45 anos (a média de idade foi de 35,7 anos com o desvio padrão de $\pm 12,5$). Entre 721 participantes, 230 foram diagnosticados recentemente, enquanto 302 foram tratados anteriormente. A TB-MR foi significativamente prevalente no sexo masculino ($p = 0,04$), em pacientes com VIH positivo (18,9%, $p < 0,0001$) e com tuberculose pulmonar (82,5%, $p < 0,0001$) e entre aqueles que fumavam (25,8%, $p < 0,0001$) e que consumiam álcool (45%, $p = 0,004$) (14).

Foi efetuado um outro estudo no mesmo país por U. Venkatesh e colaboradores, usando um total de 174 pacientes que foram admitidos na enfermaria de TB-MR durante o período de 6 meses, dos quais 17 foram excluídos do estudo, uma vez que não preenchiam os critérios de elegibilidade de idade (superior ou igual a 18 anos). Este estudo mostra que a média de idade foi de 32,15 anos com o desvio padrão de $\pm 13,19$ e a mediana de idade foi de 29 anos (22 a 40). A idade mínima e a máxima foram respetivamente de 18 anos e 78 anos (16).

Bhatt G e colaboradores referem que no seu estudo realizado na Índia mais de 2/3 de casos eram do sexo masculino e a maioria estava na faixa etária de 16 a 45 anos (24). O estudo realizado na Maharashtra ocidental por Sudhakar W. More e colaboradores, com um total de 96 casos de TB-MR, a média de idade dos pacientes foi de 35,65 anos com o desvio padrão de $\pm 13,59$ (idade mínima de 12 anos e máxima de 65 anos). Um maior número de casos foi observado na faixa etária de 31 a 50 anos, ou seja, 40 (41,66%) seguidos por < 30 anos de idade. A maioria 69 (71,87%) era do sexo masculino (5). Olgalnatyevaa e colaboradores confirmam que a maioria da população do seu estudo, era jovens do sexo masculino com idade mediana de 46 anos (23). Naira Dekhil e colaboradores, revelaram que os pacientes envolvidos no surto de TB-MR num estudo realizado na Tunísia, tinham a idade mediana de 31,15 anos (idade variante entre 15 a 70 anos), dos quais 43 (89,6%) eram do sexo masculino (25).

Com base na resistência aos fármacos, o estudo realizado por Sudhakar W. More e colaboradores, mostra-nos que 73,95% de pacientes com micobactérias resistentes à Rifampicina também tinha resistência à Isoniazida, o que significa que sofriam de TB-MR (5). Contrariamente ao estudo de Naira dekhil e colaboradores que identificou 12 (27,1%) pacientes com resistência aos quatro fármacos de primeira linha (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e estreptomicina), e resistência à Pirazinamida só a 35 (72,9%) pacientes. Um paciente evoluiu para TB-XDR, desde o seu

correspondente acumulou sucessivamente a mutação de resistência à ofloxacina e a mutação de resistência à Canamicina/Amicacina (25).

No estudo realizado por Olgalgnatyevaa e colaboradores a resistência adicional ao Etambutol e Pirazinamida foi detetada respetivamente em 62,4% e 55,9% das cepas de TB-MR, quase todos os isolados (97,6%) foram resistentes à Estreptomicina. A resistência as fluoroquinolonas entre todas as cepas TB-MR foi de 20,2%, com taxas ligeiramente inferiores registadas na Letónia. A prevalência global de resistência a medicamentos injetáveis de segunda linha (Canamicina, Amicacina, entre outros) foi de 35,0%, variando de 15,5% na Estónia a 55,3% na Letónia. De todos os produtos injetáveis, a resistência à Canamicina foi a mais frequente em todos contextos. A resistência à Amicacina e à Capreomicina foi relativamente incomum na Estónia, representando cerca de 5% dos casos. No entanto, na Lituânia, cerca de 10% e na Letónia, quase 40% das estirpes eram resistentes a estes fármacos. Em geral, 42,1% dos pacientes com TB-MR apresentam resistência adicional a pelo menos um Fluoroquinolona ou aminoglicosídeo / Capreomicina, 13,1% tinham resistência extensiva aos medicamentos. A TB-XDR foi mais comum na Letónia e na Lituânia (14% de todos os casos de TB-MR), enquanto apenas um paciente (1,7%) apresentou TB-XDR na Estónia (23).

Em Moçambique, o estudo realizado por Germano Manuel Pires e colaboradores, no qual foram analisadas 641 estirpes isolados em cultura e submetidos ao teste de sensibilidade, das 641 estirpes, 374 (58,3%) foram resistentes a pelo menos um tuberculostático e 280 (43,7%) revelaram-se multirresistentes. Dos 280 casos de tuberculose multirresistente, 184 (65,7%) eram pacientes com tratamento prévio, a maioria dos quais era oriunda da zona sul do país. Confirmou-se que 2 (0,71%) dos casos de tuberculose multirresistente eram casos de tuberculose extensivamente resistente a drogas. O sexo masculino foi o mais afetado, particularmente na faixa etária de 21 a 40 anos (26).

Em relação ao resultado de baciloscopia e da cultura, o estudo realizado por Pallavi Sinha e colaboradores, afirma que entre 721 amostras clínicas, 45 eram de origem extrapulmonar. Destes, 15 (33,3%) eram baciloscopia positiva e cultura positiva, e 8(17,8%) eram baciloscopia positiva para cultura negativa. Entre 676 espécimes pulmonares, 14 espécimes de escarro (2,1%) foram baciloscopia negativa, mas cultura positiva; enquanto 207 (30,6%) espécimes foram ambos esfregaços e cultura positiva e restantes 455 (67,3%) amostras foram esfregaços e cultura negativa [14]. Naira Dekhil e colaboradores revelam 41,6% de pacientes participantes no estudo tinham a baciloscopia positiva (14).

Em relação a comorbidade VIH, o estudo realizado por U. Venkatesh e colaboradores, mostra apenas um paciente (1,2%) foi reativo para o VIH (16). Sudhakar W. More e colaboradores afirmam um total de 27 pacientes (28,13%) apresentava comorbidade autorreferida que incluía 6 pacientes (29,62%) com Diabetes Mellitus e 2 pacientes (7,40%) com Diabetes Mellitus e Hipertensão, 3 pacientes seropositivos (14,81%) e 1(3,70%) apresentava VIH com Anemia, 1(3,70%) apresentava Hipotireoidismo e 1(3,70%) paciente apresentava Hipotireoidismo com Hipertensão e 1(3,70%) apresentava Hemorragia, Meningite, Cardiopatia Isquémica e Fibroadenoma de mama (5). Contrariamente ao estudo realizado por Naira Dekhil e colaboradores, todos os pacientes foram VIH negativo. Além de 23 pacientes que poderiam ter estado em contato próximo com casos de surtos conhecidos (11 contatos domiciliares e 12 casos encarcerados), nenhuma ligação epidemiológica aparente poderia ser encontrada para os 25 casos restantes de TB-MR. Vinte (41,6%) pacientes eram bacilíferos e 35 tinham sido infectados com uma cepa apresentando resistência simultânea às quatro drogas anti tuberculinas de primeira linha (25).

O estudo feito por Olgalnatyevaa e colaboradores revela que a infecção por VIH foi detetada em 5% dos casos testados (n=26), variando de 2,1% na Lituânia (29% de cobertura de teste) à 5,5% na Estónia (100% de cobertura de teste) e 8,4% na Letónia (cobertura de teste 74) (23).

Comparando diferentes resultados de tratamento, o estudo realizado por Sudhakar W. More e colaboradores afirma que a taxa de sucesso do tratamento foi observada em apenas 16,7% dos casos, o que foi muito menor do que o sucesso mundial relatado de 48%. Isso pode ser devido ao diagnóstico tardio desses casos, já que a instalação de diagnóstico de TB-MR não estava disponível nesta área antes de 2012 (5).

O estudo realizado por Naira Dekhil e colaboradores, afirma que dos 48 pacientes com surto de TB-MR, 22 (45,8%) foram curados, 3(6,2%) completaram o tratamento, 10(20,8%) falharam o tratamento, 3 (6,2%) perderam o seguimento (25).

3. FINALIDADE E OBJETIVOS

3.1 Finalidade

Os prestadores de cuidados primários de saúde desempenham um papel crucial no controlo nacional e global da tuberculose. Os médicos e enfermeiros da atenção primária estão na vanguarda dos esforços para o reconhecimento precoce de suspeitos de TB-MR.

Portanto, este estudo tem como finalidade consciencializa-los sobre o perfil e as características de pacientes com TB-MR, para que possam melhor entender a magnitude da TB-MR, e estar alerta com maior sensibilidade para diagnosticar precocemente os pacientes afetados para evitar a progressão da doença e a sua disseminação na comunidade.

Assim, especificamente este estudo tem como finalidade conhecer os fatores epidemiológicos associados à tuberculose resistente aos medicamentos, para que medidas preventivas e de controlo mediatas e vigorosas possam ser definidas.

3.2 Objetivo

O objetivo geral deste estudo é de caracterizar os doentes de TB-MR diagnosticados entre janeiro 2015 e junho 2016 no Hospital Sanatório de Luanda, considerando características sociodemográficas, clínicas e comportamentais. Adicionalmente, é também objetivo deste estudo caracterizar os fatores de riscos associados ao resultado terapêutico, focando no abandono terapêutico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, observacional e transversal.

4.2 A população em estudo

São pacientes com tuberculose pulmonar multirresistente com resultado terapêutico curado ou abandono, registados para tratamento no Hospital Sanatório de Luanda no período de 01 de janeiro de 2015 a 30 de junho de 2016, num total de 121 pacientes.

4.3 Fonte de informação

No estudo foram utilizados dados contidos nos processos e livro de registo de pacientes internados e seguidos nas consultas externas do Hospital Sanatório de Luanda durante o período de tempo referido.

4.4 Variáveis

Para a realização deste estudo foram usadas variáveis qualitativas (nominais e ordinais) e numéricas. No princípio foram considerados 49 variáveis e ao longo de estudo não foram consideradas 14 variáveis por terem mais de 50% de valores omissos.

Variáveis Nominais: sexo, residência, tratamento de TB prévio, tempo de doença, esquema de tratamento prévio, resultado do tratamento prévio, fracasso no retratamento prévio, município do tratamento prévio, unidade de tratamento prévio, meio diagnóstico, classificação da resistência, resultado de baciloscopia, resultado de VIH, tratamento de VIH/Sida, resultado de radiografia do tórax, trabalhador da saúde, uso abusivo de álcool, uso abusivo de drogas, fumador, história de TB-MR na família, diabetes, resultado do tratamento atual, resistência aos fármacos.

Variáveis Ordinais: Idade (grupos etários), Peso (classes de peso)

Variáveis Numéricas: ano do tratamento de TB prévia, ano do início do tratamento de VIH/Sida. Na tabela 1 apresentam-se todas as variáveis anteriormente referidas e as respetivas categorias.

Tabela 1 - Apresentação de todas as variáveis em estudo

AGRUPAMENTO DE VARIÁVEIS	CATEGORIAS/VALORES	% DE VALORES OMISSOS
A. GRUPO SOCIO-DEMOGRÁFICO		
1.SEXO		0,0%
	Masculino	
	Feminino	
2.RESIDÊNCIA		0,0%
	Kilamba Kiayi	
	Viana	
	Cacuaco	
	Cazenga	
	Luanda	
	Quissama	
	Icolo e Bengo	
	Belas	
	Fora de Luanda	
3. IDADE		0,0%
	0-19 anos	
	20-39 anos	
	40-59 anos	
	Sup.ou igual á 60 anos,	
4. Escolaridade		84,2%
	Sem escola	
	Ensino primária	
	Ensino secundária	
	Ensino complementar	
	Ensino superior	
5. MUNICIPIO DE TRATAMENTO PREVIO		4,0%
	Kilamba Kiayi	
	Viana	
	Cacuaco	
	Cazenga	
	Luanda	
	Belas	
	Fora de Luanda	
6. UNIDADE DE TRATAMENTO PREVIO		5,6%
	HSL	
	HMKK	
	CS Boa Nova	
	CMS José	
	CS Viana	
	CS IEBA	
	Disp. Luanda	
	CS Rangel	
	CS Santa Clara	
	Hosp. Divina Providência	
	CM Tungane	
	Hosp. Esperança	
	Hosp. Municipal de Dande	
	Hosp. M. Nambuangongo	
	CS Sambizanga	
	HS Uíge	
	HS Malange	
	CS Jota	
	Hosp.Mil. e Clin. Exército	
	CS Samba	
	CS Beiral	
	CS Cacuaco	
7. TRABALHADORES DE SAÚDE		38,9%
	Sim	
	Não	
8. Morador de Rua		77,1%
	Sim	

	Não	
9. Prisioneiro		77,4%
	Sim	
	Não	
10. Mineiro		77,4%
	Sim	
	Não	
B. GRUPO CLÍNICO		
1. TRATAMENTO TBP PREVIO		0,0%
	Sim	
	Não	
2. TEMPO DE DOENÇA TB (Sintomas até o diagnostico)		0,0%
	Menos de 1 ano	
	Mais de 1 ano	
3. ESQUEMA PREVIO		1,6%
	Cat.1	
	Cat.2	
	Seg. Linha	
4. RESULTADOS PREVIO		0,0%
	Abandono 1ª linha	
	Fracasso 1ª linha	
	Fracasso 2ª linha	
	Outros a especificar	
5. FRACASSO NO RETRATAMENTO PREVIO		0,8%
	1ª linha	
	2ª linha	
6. ANO DE TRATAMENTO PREVIO		0,8%
	2008	
	2009	
	2010	
	2011	
	2012	
	2013	
	2014	
	2015	
	2016	
7. MEIO DIAGNOSTICO		0,0%
	Genexpert	
	Cultura	
8. CLASSIFICAÇÃO		0,0%
	Resistência Primária	
	Resistência secundária	
9. BACILOSCOPIA		9,5%
	Positiva	
	Negativa	
10. TESTE DE HIV		9,5%
	Positivo	
	Negativo	
11. TRATAMENTO DE CO- INFECÇÃO (VIH)		9,5%
	Sim	
	Não	
12. DATA DE INICIO DO TARV		92,1%
	2006	
	2007	
	2011	
	2012	
	2013	
	2014	
13. RADIOGRAFIA DO TÓRAX		32,5%
	Lesões fibro-cavitárias	
	Lesões inflamatórias	
	Lesões inflamatórias	
14. PESO		3,2%
	0-24 kg	

	25-49 kg	
	50-74 kg	
	Sup. Ou igual á 75 kg	
15. HISTÓRIA DE TB-MR NA FAMILIA		44,4%
	Sim	
	Não	
16. DIABETES		39,7%
	Sim	
	Não	
17. Resultado atual		0,0%
	Curado	
	Abandono	
	Óbito	
18. Resistência à Rifampicina	Sim	4,8%
	Não	
19. Resistência à Isoniazida	Sim	4,8%
	Não	
20. Resistência à Etambutol	Sim	4,8%
	Não	
21. Resistência à Pirazinamida	Sim	4,8%
	Não	
22. Resistência à Estreptomicina	Sim	4,8%
	Não	
23. Resistência à Amicacina	Sim	4,8%
	Não	
24. Resistência à Ofloxacina	Sim	4,8%
	Não	
25. Hemoglobina (Hb)		80,9%
	Normal	
	Alterado	
26. CD4		98,8%
	Superior á 200	
	Inferior á 200	
27. Ureia		96,5%
	Normal	
	Alterado	
28. Creatinina		95,3%
	Normal	
29. TGO		94,4%
	Normal	
	Alterado	
30. TGP		94,2%
31. VS		94,6%
	Normal	
	Alterado	
32. T0		75,1%
	Positivo	
	Negativo	
33. T3		99,6%
	Positivo	
	Negativo	
34. T6		96,5%
	Positivo	
	Negativo	
35. T12		92,6%
	Positivo	
	Negativo	
36. T24		96,5%
	Positivo	
	Negativo	
C. GRUPO COMPORTAMENTAL		
1.ABUSO DE ALCOOL		33,3%
	Sim	

	Não	
2.ABUSO DE DROGAS		44,4%
	Sim	
	Não	
3. FUMADORES		43,7%
	Sim	
	Não	

CS= centro de saúde; HSL= Hospital Sanatório de Luanda; Hosp.=Hospital; CMS José = Centro medico são José;Disp. =Dispensário; Hosp. Mil. E Clin. Exército= Hospital Militar e Clinica; TARV= Tratamento Antirretroviral; HS= Hospital Sanatório; CM= Centro Medico; HMKK= Hospital Municipal de Kilamba Kíaxi; T0=Resultado de cultura antes do início de tratamento; T3=Resultado de cultura no 3º mês do tratamento; T6=Resultado de cultura no 6º mês do tratamento; T12=Resultado de cultura no 12º mês do tratamento; T24=Resultado de cultura no 24º mês do tratamento; CD4= células imunitárias com recetor CD4; TGO=Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP=Transaminase Glutâmico-Pirúvica; VS= velocidade de sedimentação; Curado = consideramos como curado paciente que completou 24 meses de tratamento e com pelos menos um resultado de cultura negativo; Abandono = paciente que não completou 24 meses de tratamento da 2ª linha qualquer for o resultado de cultura, Cat.1= Categoria 1, são classificados nesta categoria casos novos (doente que nunca recebeu tratamento para a TB por um período igual ou superior a um mês); Cat.2= Categoria 2, são classificados nesta categoria casos de recidiva da TB, retratamento após abandono ou insucesso no tratamento da 1ª linha da TB; Seg. linha= segunda linha de tratamento da TB, são tratados nesta categoria todos doentes com TB-MR.

4.5 Análise estatística

Os dados obtidos foram registados numa matriz de dados desenvolvida para o efeito no programa IBM SPSS Statistics versão 24.0 e analisada utilizando as funcionalidades desse programa. Numa primeira abordagem foi utilizado a estatística descritiva, com a identificação de moda, mediana, média e desvio padrão (para as variáveis numéricas) e apresentação de contagens e frequências relativas (para as variáveis categóricas). Posteriormente foi utilizado o teste de independência do qui-quadrado (ou o teste exato de Fisher no caso de não estarem reunidas as condições para aplicação do teste anterior referido: todos os valores esperados superiores a 1 e no máximo 20% dos valores esperados inferiores a 5) para identificar os fatores associados ao abandono. Foi utilizando um nível de significância de 5%.

4.6 Aspetos éticos

O projeto deste estudo” Perfil dos doentes com tuberculose Multirresistente registados no Hospital Sanatório de Luanda, de janeiro de 2015 ao mês de junho de 2016, foi apresentado ao comité Nacional de ética do MINSA Angola e teve aprovação (comité de Ética Nº32-2018) quanto as questões éticas e legais. Os dados obtidos para este estudo foram previamente anonimizados.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização de pacientes.

5.1.1 Grupo sócio-demográfico

5.1.1.1 Idade

Estatística descritiva por Idade

A idade média é de 33 anos, a mediana é de 30 anos, a moda é de 30, o desvio padrão é de 13,36, com uma idade mínima de 2 anos e máxima de 83 anos.

5.1.1.2 Sexo

Tabela 2 - Frequência por sexo

SEXO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Masculino	81	66,94
Feminino	40	33,06
TOTAL	121	100

O sexo masculino foi mais frequente (66,94%) em relação ao sexo feminino (33,06%).

5.1.1.3 Residência

Tabela 3 - Frequência por residência

RESIDÊNCIA	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Município de K.Kiayi	22	18,18
Município de Viana	26	21,48
Município de Cacuaco	10	8,26
Município de Cazenga	14	11,57
Município de Luanda	34	28,09
Município de Quissama	2	1,65
Município de Icolo e Bengo	1	0,82
Município de Belas	8	6,61
Municípios fora de Luanda	4	3,30
TOTAL	121	100

O município de Luanda é o que apresenta uma maior proporção de pacientes (28,09%), seguido do município de viana (21,48%), do município de Kilamba Kiaxi (18,18%) e do município de Cazenga (11,57%). Os municípios de: Icolo e Bengo (0,82%), Quissama (1,65%), Belas (6,61%), Cacuaco (8,26%) e os estão fora de Luanda (3,30) apresentam proporção inferior.

5.1.2 Grupo clínico

5.1.2.1 Tempo de doença

Tabela 4 - Frequência por tempo de doença prévio

TEMPO DE DOENÇA PRÉVIO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Menos de 1 ano	31	25,62
Mais de 1 ano	90	74,38
TOTAL	121	100

A frequência de pacientes com a duração de doença há mais de um ano é maior em relação aos que têm a doença há menos de um ano.

5.1.2.2 Esquema prévio

Tabela 5 - Frequência por esquema prévio

ESQUEMA TERAPÊUTICO PRÉVIO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Categoria 1	34	28,57
Categoria 2	83	69,75
Segunda linha	2	1,68
TOTAL	119	100

Os pacientes classificados previamente no esquema terapêutico de categoria 2 foram mais do que os que foram classificados em categoria 1 e os de segunda linha.

5.1.2.3 Fracasso no retratamento

Tabela 6 - Frequência por fracassos no retratamento prévio

FRACASSO NO RETRATAMENTO PRÉVIO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Primeira linha	117	97,50
Segunda linha	3	2,50
TOTAL	120	100

A frequência de pacientes que fracassaram na primeira linha é maior aos que fracassaram na segunda linha.

5.1.2.4 Classificação

Tabela 7 - Frequência por classificação da resistência

CLASSIFICAÇÃO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Resistência Primária	3	2,48
Resistência Secundária	118	97,52
TOTAL	121	100

A maioria (97,52%) de pacientes TB-MR detetados são classificados como casos de resistência secundária.

5.1.2.5 Baciloscopia

Tabela 8 - Frequência por resultados de baciloscopia

BACILOSCOPIA	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Positivo	87	79,09
Negativo	23	20,91
TOTAL	110	100

A maioria (79,09%) de pacientes com TB-MR apresentaram uma baciloscopia positiva.

5.1.2.6 Teste de VIH/SIDA

Tabela 9 - Frequência por diagnóstico de VIH

DIAGNOSTICO VIH	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Positivo	12	10,91
Negativo	98	89,09
TOTAL	110	100

A maioria (89,09%) de pacientes com TB-MR são seronegativos á VIH.

5.1.2.7 História de TB-MR na família

Tabela 10 - Frequência por História de TB-MR na família

HISTÓRIA DE TB-MR NA FAMÍLIA	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Sim	2	2,99
Não	65	97,01
TOTAL	67	100

97,01% de pacientes com TB-MR não têm história de TB-MR na família.

5.1.3 Grupo comportamental

5.1.3.1 Abuso de álcool

Tabela 11 - Frequência por abuso de álcool

ABUSO DE ALCÓOL	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Sim	47	58,75
Não	33	41,25
TOTAL	80	100

58,75 de pacientes com TB-MR abusavam com álcool.

5.1.3.2 Fumador

Tabela 12 - Frequência por fumador

FUMADOR	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Sim	13	19,12
Não	55	80,88
TOTAL	68	100

A maioria (80,88%) de pacientes com TB-MR não são fumadores.

5.1.3.3 Abuso de drogas

Tabela 13 - Frequência por abuso de drogas

ABUSO DE DROGAS	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Sim	2	2,99
Não	65	97,01
TOTAL	67	100

Poucos doentes (2,99%) faziam uso abusivo de drogas.

5.2 Fatores de riscos associados ao resultado terapêutico

Em geral houve 121 casos, sendo 48(39,7%) pacientes curados e 73(60,3%) pacientes abandonaram o tratamento.

Tabela 14- Frequências cruzadas com indicador terapêutico

AGRUPAMENTO DE VARIÁVEIS	CURADO n=48	ABANDONO n=73	Valor P
A. GRUPO SOCIO - DEMOGRÁFICO			
1.SEXO M n=121 F	28 (34,5%) 20 (50%)	53 (65,5%) 20 (50%)	0,151*
2.RESIDÊNCIA (n=121)			0,204°
a) Kilamba xiaki	5 (22,7%)	17 (77,3%)	
b)Viana	7 (26,9%)	19 (73,1%)	
c)Cacuaco	7 (70%)	3 (30%)	
d)Cazenga	7 (50%)	7 (50%)	
e)Luanda	15 (44,1%)	19 (55,9%)	
f)Quissama	1 (50%)	1 (50%)	
g) Icolo e Bengo	1 (100%)	0 (0%)	
h)Belas	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
j) Fora de Luanda	2 (50%)	2 (50%)	
3. IDADE (n=121)			0,960°
0-19 anos	4 (40%)	6 (60%)	
20-39 anos	30 (39%)	47 (61%)	
40-59 anos	13 (43,3%)	17 (56,7%)	
Sup.ou igual á 60 anos	1 (25%)	3 (75%)	
4. MUNICÍPIO DE TRATAMENTO PRÉVIO (n=117)			0,393°
1º Kilamba xiaki	26 (33,8%)	51 (66,2%)	
2º Viana	2 (40%)	3 (60%)	
3º Cacuaco	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
4º Cazenga	3 (60%)	2 (40%)	
5ºLuanda	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
6º Belas	0 (0%)	1 (100%)	
7º Fora de Luanda	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
5. UNIDADE DE TRATAMENTO PRÉVIO (n=114)			0,216°
1º HSL	17 (32,7%)	35 (67,3%)	
2º HMKK	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
3º CS Boa Nova	1 (100%)	0 (0%)	
4º CMS José	0 (0%)	1 (100%)	
5º CS Viana	1 (25%)	3 (75%)	
6º CS IEBA	3 (100%)	0 (0%)	
7º Disp. De Luanda	4 (57,1%)	3 (75%)	
8º CS Rangel	1 (50%)	1 (50%)	
9º CS Santa Clara	0 (0%)	2 (100%)	
10º Divina Providência	7 (33,3%)	14 (66,7%)	
11º CM Tungane	1 (100%)	0 (%)	
12º Hosp. Esperança	0 (0%)	2 (100%)	
13º Hosp. Munic. Dande	3 (100%)	0 (0%)	
14º Hosp. Nambuagongo	1 (100%)	0 (%)	
15º CS Sambizanga	1 (50%)	1 (50%)	
16º HS Uíge	1 (100%)	0 (0%)	
17º HS Malange	0 (0%)	1 (100%)	
18º CS Jota	1 (50%)	1 (50%)	
19º Hosp.Mil. E Clin. exerci	1 (100%)	0 (0%)	
20º CS Samba	1 (100%)	0 (0%)	
21º CS Beiral	0 (0%)	1 (100%)	
22º CS Cacuaco	1 (50%)	1 (50%)	

6. TRABALHADORES DE SAÚDE (n=73)			1,000 ^a
Sim	0 (0%)	1 (100%)	
Não	26 (36,1%)	46 (63,9%)	
B. GRUPO CLÍNICO			
1. TRATAMENTO TB PRÉVIO (n=121)			0,397 ^a
Sim	47 (39,2%)	73 (60,8%)	
Não	1 (100%)	0 (0%)	
2. TEMPO DE DOENÇA PRÉVIO (Sintomas até o diagnóstico) (n=121)			0,234 [*]
-1 ano	9 (29%)	22 (71%)	
+1 ano	39 (43,3%)	51 (56,7%)	
3. ESQUEMA PRÉVIO (n=89)			0,195 ^o
Cat.1	10 (29,4%)	24 (70,6%)	
Cat.2	36 (43,4%)	47 (56,6%)	
Seg. Linha	0 (0%)	2 (100%)	
4. RESULTADOS PRÉVIO (n=119)			0,234 ^o
1º Abandono 1ª linha	3 (60%)	2 (40%)	
2º Fracasso 1ª linha	44 (40,4%)	65 (59,6%)	
3º Fracasso 2ª linha	0 (0%)	5 (100%)	
4º Outros a especificar	1 (50%)	1 (50%)	
5. FRACASSO NO RETRATAMENTO PRÉVIO (n=120)			0,279 ^a
1ª linha	47 (40,2%)	70 (59,8%)	
2ª linha	0 (0%)	3 (100%)	
6. ANO DE TRATAMENTO PRÉVIO (n=110)			0,244 ^o
2008	1 (100%)	0 (0%)	
2009	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
2010	4 (80%)	1 (20%)	
2011	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
2012	8 (53,3%)	7 (23%)	
2013	7 (23,3%)	23 (76,7%)	
2014	16 (39%)	25 (61%)	
2015	7 (43,8%)	9 (56,3%)	
2016	0 (0%)	1 (100%)	
7. MEIO DIAGNOSTICO (n=121)			0,009 ^a
Genexpert	5 (100%)	0 (0%)	
Cultura	43 (37,1%)	73 (62,9%)	
8. CLASSIFICAÇÃO (n=121)			0,562 ^a
Resistência primária	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Resistência secundária	46 (39%)	72 (61%)	
9. BACILOSCOPIA (n=110)			0,140 [*]
Positiva	32 (36,8%)	55 (63,2%)	
Negativa	13 (56,5%)	10 (43,5%)	
10. TESTE DE HIV (n=110)			0,765 [*]
Positivo	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Negativo	40 (41,2%)	57 (58,8%)	
11. TRATAMENTO DE CO-INFECÇÃO (n=110)			0,970
Sim	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Não	40 (41,2%)	57 (58,8%)	
12. DATA DE INÍCIO DO TARV (n=11)			0,649 ^o
2006	1 (50%)	1 (50%)	
2007	0 (0%)	1 (100%)	
2011	0 (0%)	1 (100%)	
2012	1 (100%)	0 (0%)	
2013	1 (50%)	1 (50%)	
2014	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
13. RADIOGRAFIA DO TÓRAX (n=82)			0,566 ^o
Lesões fibro-cavitárias	28 (38,4%)	45 (61,6%)	
Lesões inflamatórias	2 (25%)	6 (75%)	
Sem lesões	0 (0%)	1 (100%)	
14. PESO (n=119)			0,461 ^o
0-24 kg	0 (0%)	1 (100%)	
25-49 kg	21 (39,6%)	32 (60,4%)	
50-74 kg	26 (41,3%)	37 (58,7%)	

Sup. ou igual á 75 kg		1 (50%)	1 (50%)	
15. HISTÓRIA DE TB-MR NA FAMÍLIA (n=65)				1,000 ^a
Sim		1 (50%)	1 (50%)	
Não		23 (35,4%)	42 (64,6%)	
16. DIABETES (n=73)				0,521 ^a
Sim		0 (0%)	2 (100%)	
Não		28 (39,4%)	43 (60,6%)	
17. Rifampicina (n=115)	Sim	41 (36,6%)	71 (63,4%)	0,555 ^a
	Não	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
18. Isoniazida (n=115)	Sim	43 (37,7%)	71 (62,3%)	1,000 ^a
	Não	0 (0%)	1 (100%)	
19. Etambutol (n=115)	Sim	29 (42,6%)	39 (57,4%)	0,228*
	Não	14 (29,8%)	33 (70,2%)	
20. Pirazinamida (n=115)	Não	43 (37,4%)	72 (62,6%)	Const ante ^o
21. Estreptomicina (n=115)	Sim	26 (45,6%)	31 (54,4%)	0,107*
	Não	17 (29,3%)	41 (70,7%)	
22. Amicacina (n=115)	Sim	0 (0%)	2 (100%)	0,528 ^a
	Não	43 (38,1%)	70 (61,9%)	
23. Ofloxacina (n=115)	Sim	0 (0%)	2 (100%)	0,528 ^a
	Não	43 (38,1%)	70 (61,9%)	
C. GRUPO COMPORTAMENTAL				
1.ABUSO DE ALCOOL (n=80)				0,598*
Sim		16 (34%)	31 (66%)	
Não		14 (42,4%)	19 (57,7%)	
2.ABUSO DE DROGAS (n=67)				1,000 ^a
Sim		1 (50%)	1 (50%)	
Não		23 (35,4%)	42 (64,6%)	
3. FUMADORES (n=68)				0,355 ^a
Sim		3 (23,1%)	10 (76,9%)	
Não		21 (38,2%)	34 (61,8%)	

*= Valor P resultando do teste de independência do Qui-quadrado com condições de aplicabilidade satisfeita. ^a= utilização do teste de Fisher. ^o= Valor P resultando do teste de independência do Qui-quadrado, mas sem condições de aplicabilidade (27).

Os pacientes de sexo masculino foram mais frequentes (66,94%) em relação aos de sexo feminino (33,06%). A maioria são provenientes do município de Luanda (28,09%), seguido do município de Viana (21,48%), do município de Kilamba Kiaxi (18,18%) e do município de Cazenga (11,57%). Poucos vieram do município de Icolo e Bengo (0,82%), de Quissama (1,65%), de Belas (6,61%), Cacucaco (8,26%) e fora de Luanda (3,30%). A idade média é de 33 anos, a mediana é de 30 anos, a moda é de 30, o desvio padrão é de 13,36, com uma idade mínima de 2 anos e máxima de 83 anos.

A frequência de pacientes com a duração de doença há mais de um ano é maior em relação aos que têm a doença há menos de um ano. Os pacientes classificados previamente no esquema terapêutico de categoria 2 foram mais do que os que foram classificados em categoria 1 e em segunda linha.

97,52% de pacientes com TB-MR detetados são classificados como casos de resistência secundária. A maioria (79,09%) de pacientes apresentaram uma

baciloscopia positiva. 80,09% de pacientes com TB-MR são seronegativos à VIH. 97,01% de pacientes não têm história de TB-MR na família. 58,75 de pacientes abusavam com álcool, 80,88% de pacientes não são fumadores.

Nos pacientes de sexo masculino atingidos pela TB-MR, 65,5% abandonaram o tratamento. Em relação aos pacientes de sexo feminino submetidos ao tratamento da segunda linha, 50% foram curadas e 50% abandonaram. Nota-se que no total dos casos houve mais abandonos (60,3%) do que curados (39,7%). Muitos abandonos são residentes do Município de Kilamba Kiaxi (77,3%), e do município de Viana (73,1%). Poucos (por a %) pacientes foram notificados nos municípios de: Quissama, Icolo e Bengo, Belas e fora de Luanda. Muitos que abandonaram (71%) o tratamento têm a doença há menos de 1 ano. Em 100% de pacientes diagnosticados TB-MR com história de um tratamento CAT.1, 70,6% abandonaram o tratamento da segunda linha. Contrariamente aos pacientes com história de tratamento prévio CAT.2, neste grupo 56,6% abandonaram o tratamento da segunda linha. Todos os pacientes diagnosticados como ultrarresistentes, acabaram por abandonar o retratamento. Nos 100% de pacientes com fracasso na 1ª linha, 59,8% abandonaram o tratamento.

Os 3 casos de ultra-resistência que foram detetados acabaram por abandonar o retratamento. A maioria de pacientes TB-MR detetados são classificados como casos de resistência secundária, 61% desses casos abandonaram o tratamento e 63,2 % de pacientes que abandonaram o tratamento tinham uma baciloscopia positiva. Considerando os que abandonaram o tratamento 58,8 % tinham um teste de VIH negativo. Em 100% de pacientes que não têm história de TB-MR na família 64,2% abandonaram o tratamento. A maioria de abandonos tinha abuso de álcool. Nos 100% de pacientes fumadores que tiveram a TB-MR, 76,9% abandonaram o tratamento, contrariamente aos não fumadores que 64,7% abandonaram o tratamento. Não foi constatado nenhuma resistência a Pirazinamida.

6. DISCUSSÃO

Este estudo foi feito sobre casos de TB-MR registados no Hospital Sanatório de Luanda entre o mês de janeiro de 2015 até o mês de junho de 2016. Este período foi considerado por ter pacientes que conseguiram completar o tratamento de 24 meses no momento da elaboração do estudo.

1) respondendo ao primeiro objetivo relacionado com a caracterização dos doentes de TB-MR, o estudo revelou que:

a) O sexo mais afetado é o sexo masculino (66,94%), e está de acordo com os estudos feitos por Pallavi Sinha e colaboradores (sexo masculino com 59,50%); Bhatt G. e colaboradores (sexo masculino com 66,67%); por Sudhakar W. More e colaboradores (sexo masculino com 71,87%); e Naira Dekhil e colaboradores (sexo masculino com 89,60%) (5), (14), (28), (25). Este aspeto pode ser ligado ao facto de que os senhores ser mais ativos em relação as senhoras. Em África a maioria das mulheres ficam em casa a cuidar filhos ou vender na porta da casa, assim raramente são expostas a aglomerações ou em coabitação com as pessoas. Os homens estão obrigados a estar em contato com pessoas no trabalho, nas reuniões, às vezes partilham mesmo hábitos com colegas (uso de bebidas alcoólicas ou fumar juntos), facilitando a transmissão de doenças.

b) a idade media é de 33 anos, o desvio padrão (13,36) está próximo do estudo feito por U. Venkatesh e colaboradores (idade média 32,15 anos e o desvio padrão 13,19). Sendo uma idade ativa, as hipóteses evocadas para a predominância do sexo masculino pela doença vão de acordo a esta idade (16).

c) os municípios de Luanda e de Viana apresentam uma maior proporção de pacientes, respetivamente 28,09% e 21,48%. Esta maior proporção é provavelmente por serem os municípios mais populosos da província de Luanda.

d) A frequência de pacientes com a duração de doença há mais de um ano (74,38%) é maior em relação aos que têm a doença há menos de um ano (25,62%). A possível razão de ter uma maior frequência de pacientes com a duração de doença há mais de um ano é o facto de que o hospital não disponibilizava os meios diagnósticos para TB-MR antes do ano 2016, obrigava pacientes de categoria 1 que abandonavam a segunda fase do tratamento antibacilar, os recaídos na primeira linha de tratamento antibacilar, e os fracassos na categoria 1 a passar na segunda categoria do tratamento antibacilar. E só a partir do fracasso nesta categoria 2 de tratamento que o

médico se preocupa a mandar pacientes num local onde se podia confirmar o diagnóstico de TB-MR. Certos pacientes abandonavam o tratamento quando se sentiam melhor e voltavam a refazer o tratamento quando se sentiam mal, isto é mais um outro motivo provável do prolongamento de doença.

e) Pacientes classificados previamente no esquema terapêutico da categoria 2 foram maiores (69,75%) do que pacientes classificados em categoria 1 (28,57%) e os que iniciaram o tratamento antibacilar da segunda linha. Isto pode ser devido ao facto da categoria 2 englobar pacientes recaídos, fracassos e abandonos da categoria 1, e fracassos da categoria 2 há espera da confirmação de resistência.

f) A frequência de pacientes (97,50%) com fracasso no tratamento antibacilar da primeira linha é maior em relação aos pacientes (2,50%) com fracasso no tratamento antibacilar da segunda linha. O facto de os pacientes serem submetidos ao tratamento antibacilar da primeira linha sem passar para o teste de sensibilidade de B.K aos antibióticos contrariamente aos pacientes submetidos ao tratamento antibacilar da segunda linha, pode ser a justificação de haver maior um maior fracasso no tratamento antibacilar da primeira linha em relação ao tratamento antibacilar da segunda linha.

g) 97,50% de pacientes TB-MR são classificados como casos de resistência secundária. Esses pacientes são classificados como casos de resistência secundária por ter feito previamente um tratamento antibacilar da primeira linha. Considera-se a hipótese de que se for testado antes do início de tratamento a realidade poderia ser outra por que alguns pacientes classificados no grupo de resistência secundária poderem revelar-se antes do tratamento com estirpes resistentes de B.K., e serem classificados como casos de resistência primária.

h) uma proporção maior de pacientes (89,09%) com TB-MR são seronegativos ao VIH. Este resultado imputa ao VIH a razão de aumento de casos de TB-MR no país ou no mundo, porque mesmo os estudos feitos por outros autores têm maior proporção de seronegativos a VIH. Nomeiam-se, como exemplos, 98,08% no estudo feito por U. Venteskatesh e col., 85,19% no estudo de Sudhakar W. More e col., todos os casos seronegativos no estudo feito por Naira Dekhil e col. E 95% no estudo feito por Olgalnatyevaa e col. (5), (16), (25).

i) A comorbidade por Diabetes Mellitus neste estudo é de 2,73%, valor inferior ao estudo publicado por Sudhakar W. More e colaboradores que incluía 29,62% (5). Esta diferencia pode dever-se a falta de diagnóstico dado que a diferença de

prevalências de diabetes nos dois países não parece justificar as diferenças obtidas (5,6% para Angola e 7,8% para Índia, segundo World Health Organization-Diabetes country profiles 2016).

J) 79,09% de pacientes com TB-MR apresentaram uma baciloscopia positiva, valores muito superiores aos estudos publicados por Naira Dekhil e col. (41,60%), e por Pallavi Sinha e col. (30,70%) (14), (25). Com este resultado há probabilidade de um aumento de casos nos próximos anos.

2) respondendo ao segundo objetivo relacionado com os fatores de riscos associados ao resultado terapêutico, o estudo revelou:

a) Houve muitos pacientes de sexo masculino a abandonar o tratamento em relação aos pacientes de sexo feminino, sendo a percentagem de pacientes curados foi maior nos pacientes de sexo feminino em relação aos pacientes de sexo masculino. Em África, os homens têm muitas responsabilidades familiares (procurar meios para sustentar a família, entre outros) e certos comportamentos (uso de bebidas alcoólicas com amigos, fumar juntos, entre outros). Estes factos podem promover a falta de tempo para irem levantar a medicação no hospital e simultaneamente, o uso de bebidas alcoólicas pode promover o receio de tomar a medicação para evitar interações. São comportamentos que raramente se encontram nos pacientes de sexo feminino. Estes hábitos e comportamentos podem ser a base de abandono do tratamento.

b) A distância entre a residência do paciente e o Hospital Sanatório de Luanda não influenciou o abandono de tratamento. Nota-se que houve uma percentagem elevada de abandonos nos municípios de Kilamba Kiaxi e de Viana, que são os municípios mais próximo do Hospital Sanatório de Luanda.

c) A taxa de sucesso terapêutica foi de 39,70%, e a taxa de abandono foi de 60,30%. A taxa de sucesso terapêutico é superior à taxa obtida no estudo realizado no país entre o ano 2013-2015, que era de 14,84%. As razões de aumento desta taxa de sucesso terapêutica podem ser ligadas a tomada de medidas do governo para melhorar o atendimento desses pacientes dotando um meio de diagnóstico rápido da doença (Genexpert) e o abastecimento de medicamentos antibacilares de segunda linha para o Hospital sanatório de Luanda.

Muitos abandonos (60,30%) já tiveram um tratamento prévio de TB (tratamento de primeira linha). Esta taxa de abandono é superior comparando a taxa de 15% obtido no estudo anterior realizado no país (2013-2015) (9).

Como foi revelado, a maioria de pacientes submetidos para o tratamento da segunda linha passou previamente por um tratamento da categoria 1. O facto de fazer tantos meses de tratamentos sem cura pode estar na base de abandono do tratamento da segunda linha. E os efeitos secundários do tratamento da segunda linha são frequentes em relação ao tratamento da primeira linha.

d) 63,20% de abandonos tinham a baciloscopia positiva. Isto constitui um problema de saúde pública para o país, havendo uma maior probabilidade de transmissão da doença e promovendo um aumento de casos nos próximos anos.

e) nota-se uma percentagem elevada (66%) de abandonos que fazem uso abusivo de álcool. Com este comportamento, há probabilidade de esquecimento para a tomada de medicamento, ou o sentimento de não tomar para evitar interação entre o álcool e a medicação.

3) quanto aos pontos fortes, este estudo é inovador em Angola, a disponibilidade de informação diversa sobre os casos observados é um valor relevante.

A semelhança da maioria dos estudos desenvolvidos através o mundo, é importante ter em conta determinadas limitações que possam ter afetado a validade do estudo, e como tal, deve-se ter cautela na interpretação dos resultados e na generalização das conclusões feitas. Em relação aos fatores relacionados com o abandono realça-se a ausência de significância estatística, podendo esta ser causada pela dimensão da amostra. No entanto como as grandezas em causa parecem ser relevantes na pratica, estes fatores foram identificados e discutidos. Estes resultados devem ser analisados e discutidos em estudos de maior dimensão. O estudo foi local, baseia-se numa base previamente estabelecida, e houve muitos valores omissos.

7. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES FUTURAS

A tuberculose multirresistente (TB-MR) representa uma grande ameaça ao controlo da tuberculose no mundo, e continua a ser um grande problema de saúde pública em muitos países. Em Angola, o Hospital Sanatório de Luanda começou a acompanhar pacientes com esta patologia só a partir do ano 2013. No início, havia dificuldade de diagnóstico da doença por falta de meios. Era necessário recorrer a realização de cultura e antibiograma nas outras instituições como o Instituto Nacional de Saúde Pública ou mesmo fora do país (África do Sul, Namíbia, entre outros). Por isso que se observou neste estudo elevado tempo de demora até ao diagnóstico. A partir do ano 2015, o hospital disponibilizou a Genexpert para conseguir um resultado rápido e iniciar mais breve o tratamento, embora este exame só permite detetar resistência à Rifampicina.

O presente estudo confirmou muitos resultados publicados no mundo, o sexo masculino é o mais afetado, e que os jovens são mais atingidos do que as crianças e mais velhos. Nota-se uma taxa elevada de abandono terapêutico e uma taxa de sucesso terapêutico baixa, em relação aos valores mundialmente referidos. Uma percentagem elevada de abandonos tem abuso de álcool. Os dados deste estudo referem uma melhoria em relação ao estudo feito no país entre o ano 2013 a 2015, embora as associações com abandono não sejam estatisticamente significativas. Dado o número reduzido de casos com VIH e Diabetes não parece haver uma associação entre estas duas patologias com a TB-MR. Houve uma resistência nula contra Pirazinamida, e a resistência maior foi observada com Rifampicina e Isoniazida, respondendo à definição de multirresistência.

Os 3 municípios com mais casos neste estudo são por ordem decrescente: o município de Luanda, o município de Viana e o município de Kilamba Kiaxi. A percentagem mais elevada de abandono foi notada no município de Kilamba Kiaxi. Três (3) pacientes evoluíram para a tuberculose ultrarresistente. Poucos casos foram classificados como resistência primária, e poucos tem história de TB-MR na família. Existe um risco crescente de casos de TB-XDR por ter 3 casos de abandono de tratamento na segunda linha.

O atraso no diagnóstico, o tempo de doença prévia, a duração de tratamento da segunda linha (24 meses) e o abuso de álcool foram notados como fatores associados ao abandono do tratamento.

Com base nos resultados deste estudo, na revisão da literatura efetuada e no observado em termos práticos durante a elaboração deste estudo identifica-se **dez recomendações** para melhorar o seguimento de pacientes com TB-MR no Hospital Sanatório de Luanda:

- 1 Recomenda-se a cautela no preenchimento de processos dos pacientes para evitar valores omissos;
- 2 Recolher a altura e o peso de pacientes ao em vez só de peso para poder ser definido o índice da massa corporal, importante fator a considerar nesta problemática;
- 3 Por rotina, fazer Genexpert ou a cultura logo após se ter um diagnóstico de TB;
- 4 Fazer a cultura e o teste de sensibilidade aos antibacilares antes de começar qualquer tratamento de TB;
- 5 Administrar a medicação com a observação direta do profissional de saúde;
- 6 Procurar usar para a TB-MR um esquema de curta duração (12 meses) para diminuir a taxa de abandono;
- 7 Isolar paciente até negativar a cultura;
- 8 Informar o paciente e a família logo no início do tratamento das consequências de abandonar o tratamento;
- 9 Transferir os pacientes com TB não resistente para um centro mais próximo da sua morada;
- 10 Conscientizar os serviços que os pacientes com um consumo de álcool inadequado terão mais risco de abandonar o tratamento. Estes pacientes devem ter uma atenção especial no acompanhamento do tratamento.

REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tegegne BS, Habtewold TD, Mengesha MM, Burgerhof JGM. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2017;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0407-9>
2. World Health Organization. What is multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and how do we control it? World Health Organization. Geneva, SW: World Health Organization; 2018.
3. Sethi S, Mewara A, Dhatwalia SK, Singh H, Yadav R, Singh K, et al. Prevalence of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV seropositive and seronegative patients with pulmonary tuberculosis in north India. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013;13(1):1. Available from: BMC Infectious Diseases
4. Porwal C, Kaushik A, Makkar N, Banavaliker JN, Hanif M, Singla R, et al. Incidence and Risk Factors for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Delhi Region. *PLoS One*. 2013;8(2).
5. More S, Parande M, Kamble S, Kamble M. Profile of drug-resistant tuberculosis in Western Maharashtra. *J Fam Med Prim Care*. 2017;6(1):29.
6. Hamusse SD, Teshome D, Hussen MS, Demissie M, Lindtjørn B. Primary and secondary anti-tuberculosis drug resistance in Hitossa District of Arsi Zone, Oromia Regional State, Central Ethiopia. *BMC Public Health* [Internet]. 2016;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3210-y>
7. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in mycobacterium tuberculosis. *Mol Microbiol*. 2009;13(11):1320–30.
8. World Health Organization. Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era: summary. In Geneva, SW: World Health Organization; 2015. p. 1.
9. Ministério da Saúde Angola. República de Angola. Programa Nacional de Controlo da Tuberculose - 2015. Luanda, Angola: Programa Nacional de Controlo da Tuberculose; 2015. 122 p.
10. Angola IN de E. recenseamento geral da população e habitação. 2016.
11. Maltez a. Almeida R RM. História de doenças Infeciosas. 2014.
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Vol. 32, World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2017. 310-316 p.
13. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No.4. Geneva, SW; 2008. 151 p.

14. Sinha P, Srivastava GN, Gupta A, Anupurba S. Association of risk factors and drug resistance pattern in tuberculosis patients in North India Pallavi. *J Glob Infect Dis.* 2017;XX(X):1–8.
15. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. *European Respiratory Journal.* Geneva, SW; 2016. 201 p.
16. Venkatesh U, Srivastava DK, Srivastava AK, Tiwari HC. Epidemiological profile of multidrug-resistant tuberculosis patients in Gorakhpur Division, Uttar Pradesh, India U. *J Fam Med Prim Care.* 2018;7(3):589–95.
17. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet [Internet].* 2010;375(9728):1830–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60410-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60410-2)
18. Saúde DG de. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose: ponto da situação epidemiológica e de desempenho. 2011;
19. Pereira C, Gomes P, Taveira R, Silva C, Maltez F, Macedo R, et al. Insights on the Mycobacterium tuberculosis population structure associated with migrants from Portuguese-speaking countries over a three-year period in Greater Lisbon, Portugal: Implications at the public health level. *Infect Genet Evol [Internet].* 2019;71(March):159–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.03.025>
20. WHO WHO. Annex 2: Country profiles for 30 high-TB burden countries. *Glob Tuberc Rep* 2018 [Internet]. 2018;1–61. Available from: www.who.int/tb/data
21. Tb H, Countries B. WHO Global tuberculosis report 2018. ANNEX 2 Country profiles FOR 30 HIGH TB BURDEN COUNTRIES 20 high TB burden countries based on absolute number of incident cases 10 high TB burden countries based on severity of disease burden (incidence per capita). :171–231. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_annex2.pdf?ua=1
22. Didi (Dyveke) Bang. The management of tuberculosis : epidemiology , resistance and monitoring Rapid methods to improve treatment outcome. *Dan Med Bull [Internet].* 2010;57(11):1–19. Available from: http://www.danmedj.dk/portal/page/portal/danmedj.dk/dmj_forside/PAST_ISSUE/2010/DMB_2010_11/B4213
23. Ignatyeva O, Balabanova Y, Nikolayevskyy V, Koshkarova E, Radiulyte B, Davidaviciene E, et al. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis.* 2015;95(5):581–8.
24. Gneyaa B, Sheetal V, Kartik T. An epidemiological study of Multi Drug Resistant Tuberculosis cases registered under revised national tuberculosis control programme of Ahmedabad city. *Indian J Tuberc.* 2012;59(1):18–27.
25. Dekhil N, Meftahi N, Mhenni B, Ben Fraj S, Haltiti R, Belhaj S, et al. MDR-TB

Outbreak among HIV-Negative Tunisian Patients followed during 11 Years. PLoS One. 2016;11(4):e0153983.

26. Pires GM, Folgosa E, Nquobile N, Gitta S, Cadir N. Resistência de Mycobacterium tuberculosis aos tuberculostáticos em Moçambique. J Bras Pneumol [Internet]. 2014;40(2):142–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132014000200142&lng=en&nrm=iso&tlng=en
27. Anabela A CN. Estatística e probabilidade . Aplicações em SPPS. Escolar editora, editor. 2011. 318 p.

